dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Fevereiro de 2016
Ano 16 - Número 187

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 2, n. 12 (Fevereiro/Março 2016) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 187

Chamada da Edição

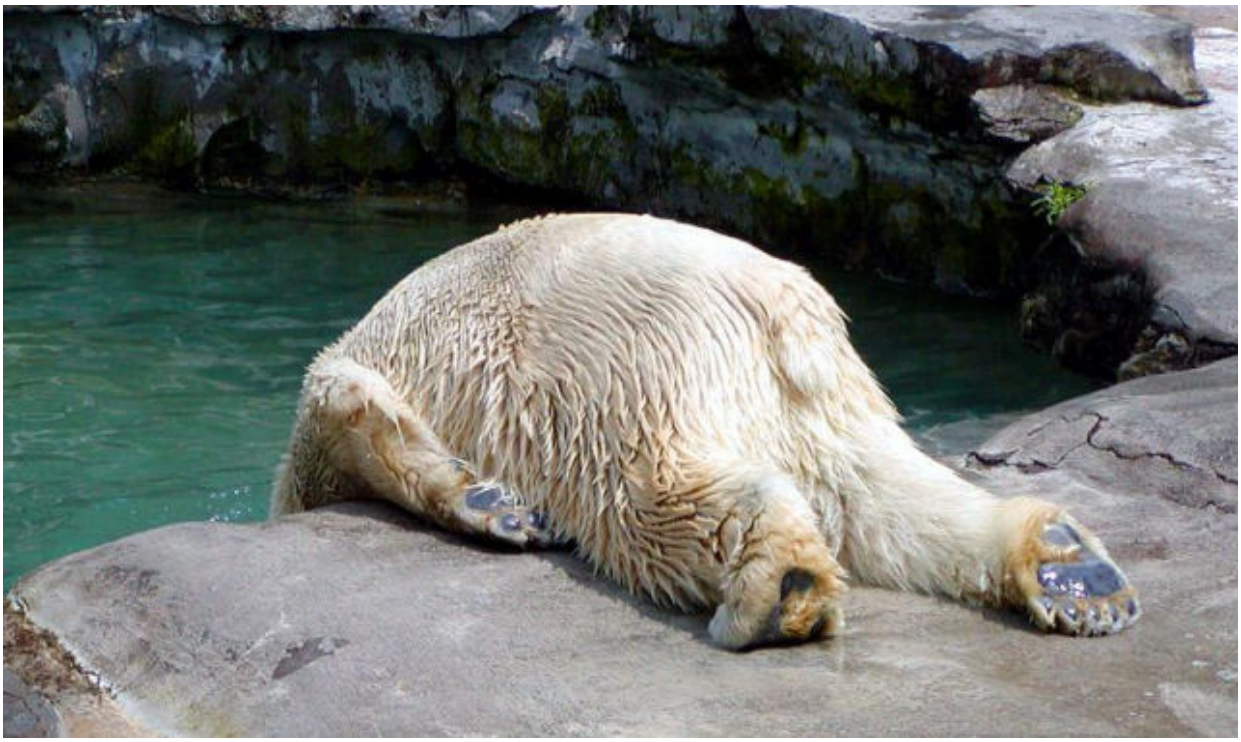
Leitores do boletim Dor On Line, nesta edição trazemos um editorial sobre avanços no entendimento e tratamento da ressaca, o conjunto de sintomas que sofremos após a intoxicação por bebidas alcoólicas. Na seção de Divulgação Científica, trazemos alertas sobre a dor pós-operatória em crianças e sua relação com os pais; inovações no entendimento do tratamento da dor com laser; um teste Von Frey caseiro; o ano mundial contra a dor nas articulações; e a febre Chikungunya e dor. Na seção de Ciência e Tecnologia, trazemos alertas sobre o canal piezo2 e a dor endotélio-dependente; a relação do canal NAV1.7, a insensibilidade à dor e opioides endógenos; a implicação de alterações epigenéticas na cronificação da dor; novas implicações à teoria do portão de modelagens computacionais; e a implicação de canais TRP no endométrio em processos inflamatórios e hormonais.

EDITORIAL

A ressaca: sintomatologia, fisiopatologia e avanços na terapêutica

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento *

Sabrina Francesca de Souza Lisboa **



Fevereiro foi o mês do Carnaval. Uma imagem comum no meio da folia foi a do folião preparado para festejar, com seu *cooler* cheio a tiracolo, garantindo o suprimento gelado de

bebidas para abastecer o circuito da alegria. O dia seguinte nos dá o mote para este Editorial.

Sintomas como náusea, vômito, tontura, cefaleia, fadiga, sede, fraqueza, sensibilidade à luz e a ruídos geralmente acometem no dia seguinte àqueles que abusam das bebidas alcoólicas, compondo um quadro de sintomas denominado de veisalgia ou, mais comumente, de ressaca. A veisalgia é uma junção das palavras norueguesa *kveis* e grega *algia* que significam, respectivamente "mal-estar depois da orgia" e "dor". Entretanto, os mecanismos que levam à intoxicação e a este conjunto de sintomas ainda não são completamente entendidos.

O consenso sobre os sintomas da ressaca é polêmico. Para uma das drogas lícitas recreacionais mais consumida mundialmente e com profundas implicações para a saúde pública, como agravamento da hipertensão arterial e diversos aspectos sociais, como violência urbana, o consumo de etanol e, consequentemente, a ressaca, ainda são pouco entendidos patologicamente em comparação com outras doenças e fatores de risco à Saúde. (1,2) Em um trabalho de revisão da literatura, incluindo PubMed, Medline, Embase, Psychinfo e referências cruzadas, foram encontrados 47 sintomas presumidos da ressaca. Uma investigação com 1410 estudantes escoceses com uma média de 2,5 ressacas por mês revelou fadiga e sede como os sintomas severos da ressaca em 95,5% e 89,1% dos casos, respectivamente. Dor de cabeça também ocorre com bastante frequência, em 87% dos estudantes avaliados. A dor estomacal apareceu com 44,7% dos casos e a dor muscular com 29,4%. (1) O trabalho categorizou 47 sintomas em seu questionário, para facilitar a recordação e a decisão sobre os sintomas sentidos.

A porcentagem de 87% de ocorrência de dor de cabeça é um dos motivos pelos quais a ressaca também é chamada de

“dor de cabeça induzida por álcool de início tardio” (3). Um aspecto interessante de um estudo correlacionando o consumo de etanol e a ressaca entre pessoas com enxaqueca, foi a verificação de que estes indivíduos têm maior tendência de desenvolver sintomas relacionados à ressaca após o consumo de etanol e que, em geral, bebem menos do que pessoas que não tem enxaqueca (3).

A ressaca alcoólica, a partir de evidências experimentais, é obtida em uma dose que produz um pico de 0,11 a 0,12% de concentração de álcool no sangue, embora isso dependa da massa corpórea, sexo, tempo para o consumo da bebida e tempo após a última refeição (4).

Uma revisão sistemática de testes clínicos aleatórios verificou a possível efetividade de qualquer intervenção médica em prevenir e tratar a ressaca alcoólica (5). Dos 15 testes potencialmente relevantes encontrados, apenas oito foram considerados; e dos agentes testados (propranolol, tropisetron, ácido tolfenâmico, frutose ou glicose, e outros suplementos nutricionais, como a alcachofra, levedura, etc.), foram encontradas diferenças significativas entre os grupos dos estudos duplo cego para o ácido tolfenâmico, o óleo de borragem, e as preparações com levedura; no entanto, nenhuma evidência conclusiva demonstrou maior efetividade destes compostos em relação à moderação no consumo de bebidas ou à abstinência.

Quanto à patologia da ressaca, existe um componente de desidratação, causado por efeito agudo do etanol sobre mecanismos de balanço hídrico no organismo. Um número limitado de experiências estudaram mudanças biológicas que estão presentes no dia a seguir à ingestão excessiva de etanol (6). Mudanças significativas em parâmetros endócrinos são identificadas. O etanol inibe a liberação do hormônio antidiurético (ADH), ou vasopressina, na

neurohipófise, resultando em menor absorção da água nos túbulos distais e coletores no rim e, consequentemente, em maior micção e urina mais diluída. O principal metabólito do álcool etílico, o acetaldeído, também inibe a secreção de ADH. Alterações supressoras nas concentrações de aldosterona e renina também são observadas, visto que níveis adequados destes hormônios regulam a absorção de água e nutrientes nos rins. Também se observa acidose metabólica devido ao aumento das concentrações de lactato, corpos cetônicos e ácidos graxos livres. Estes efeitos estão relacionados à desidratação e causam sintomas como boca seca e sede. Cabe ressaltar, entretanto, que evidências existem sugerindo que após várias horas do consumo de etanol excessivo, ocorrem mecanismos que favorecem a retenção de líquido. Estes mecanismos envolvem também interferência nos mesmos mecanismos neuroendórinos citados acima e estão envolvidos, provavelmente, no desenvolvimento de hipertensão arterial associada ao consumo crônico de álcool etílico, como observado em modelos animais, pelo menos (13, 14).

Existem também alterações no sistema imunológico associadas à ressaca pós consumo de etanol, como o aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos sadios com ressaca (IL-12 e IFN-γ) (7) e de IL-10. Além disso, resultados experimentais demonstram que um metabólito do etanol, o etil-glucoronídeo, é capaz de aumentar a dor por um mecanismo dependente da sinalização pelo receptor do tipo toll 4, causando alodinia em ratos (8). Existe uma hipótese de que estas alterações imunes estão envolvidas na indução de efeitos cognitivos induzidos pelo etanol, como a perda de memória e alterações de humor, uma vez que as alterações na produção de citocinas afetam diversas funções no sistema nervoso central (7). Desidratação e inflamação provavelmente são processos concorrentes e independentes com mecanismos subjacentes

diferentes (9). Existem testes clínicos demonstrando a ação de anti-inflamatórios não-esteroidais, como o ácido tolfenâmico, na melhora de sintomas da ressaca (15).

Além de mecanismos inflamatórios, o consumo de etanol também interfere com mecanismos de estresse oxidativo. O metabolismo do álcool é realizado por vias oxidativas e não-oxidativas no fígado. A via oxidativa é mediada principalmente pelas enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH) (para uma leitura mais aprofundada sobre as diferentes vias envolvidas na oxidação do etanol, leia a revisão de Jordão Jr e colaboradores, de 1998) (16). A ação destas enzimas, associadas à presença do antioxidante endógeno glutationa, garantem que o álcool seja metabolizado adequadamente, se em níveis normais. Em níveis excessivos, entretanto, os estoques disponíveis de glutationa ficam comprometidos e há um acúmulo do acetaldeído, metabólico tóxico e principal responsável pela ressaca. O estresse oxidativo, oriundo da ativação da NADPH oxidase pelo etanol, também é um mediador dos vários efeitos patogênicos de consumo crônico do etanol. A família de enzimas do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) está particularmente envolvida na oxidação do álcool e na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), tais como peróxido de hidrogênio e íons superóxido, contribuindo para o perfil pró- inflamatório de danos no fígado causados pelo álcool (10). Fazemos um alerta aqui quanto ao uso de um analgésico em particular para tratar a dor de cabeça oriunda da ressaca: o acetominofeno, mais conhecido como Paracetamol! Como o Paracetamol é metabolizado pelo fígado e necessita de glutationa para que o seu metabolito intermediário tóxico seja conjugado a ela e eliminado, a indução das enzimas hepáticas associada à depleção nos níveis de glutationa pelo etanol levam ao acúmulo deste metabólito tóxico do Paracetamol, que pode induzir morte de hepatócitos (17) e levar à óbito devido à falência hepática.

Assim, existem vertentes que apostam também na ação antioxidante, sobretudo de produtos naturais, para a pesquisa de substâncias que possam atuar no tratamento da ressaca e também no tratamento do uso crônico e no alcoolismo. Uma erva em particular, a *Pueraria lobata*, conhecida como Kudzu apresenta a capacidade de melhorar os sintomas da ressaca e tratar o alcoolismo. Ela possui alguns efeitos sobre a toxicidade do acetaldeído; efeito hepatoprotetor devido a um glicosídeo isoflavona, a tectoridina. Outros isoflavonoides das raízes da planta têm efeito sobre a ação ansiogênica do álcool em ratos e diminuem a ativação da via TNFα/NFκB, entre outros efeitos antioxidantes (11).

Outra erva interessante é a *Hovenia dulcis*, conhecida como uva japonesa, utilizada na medicina chinesa como um medicamento contra a ressaca. O interessante é que um flavonoide extraído dela, a di-hidromiricetina, ou ampelopsina, é efetivo no tratamento da intoxicação aguda por etanol em experimentos com animais, assim como nos sinais de abstinência alcoólica, como a ansiedade e tendência a convulsões. Nestes experimentos, ficou demonstrado o envolvimento de receptores GABAA na mediação destes efeitos, tanto na ação aguda e crônica do etanol, quanto no antagonismo da di-hidromiricetina. Estes efeitos estariam correlacionados aos sítios benzodiazepínicos dos GABAAR(12).

Estes dados experimentais ainda não são suficientes para o desenvolvimento de um medicamento para a ressaca, prevalecendo ainda certa escassez sobre os diversos aspectos desta condição intoxicante. Assim, o melhor remédio ainda é evitar ou beber com moderação.

Referências:

1. Penning R, McKinney A, Verster JC. Alcohol hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. Alcohol Alcohol. janeiro de ;47(3):248–52.

2. Verster JC, Stephens R, Penning R, Rohsenow D, McGeary J, Levy D, et al. The alcohol hangover research group consensus statement on best practice in alcohol hangover research. Curr Drug Abuse Rev. junho de 2010;3(2):116–26.

3. Zlotnik Y, Plakht Y, Aven A, Engel Y, Am NB, Ifergane G. Alcohol consumption and hangover patterns among migraine sufferers. J Neurosci Rural Pract. abril de 2014;5(2):128–34.

4. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Prediction of blood alcohol concentrations in human subjects. Updating the Widmark Equation. J Stud Alcohol. julho de 1981;42(7):547–56.

5. Pittler MH. Interventions for preventing or treating alcohol hangover: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 24 de dezembro de 2005;331(7531):1515–8.

6. Ylikahri RH, Huttunen MO. Metabolic and endocrine pathology during hangover. Adv Exp Med Biol. janeiro de 1977;85B:423–42.

7. Kim D-J, Kim W, Yoon S-J, Choi B-M, Kim J-S, Go HJ, et al. Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects. Alcohol. novembro de 2003;31(3):167–70.

8. Lewis SS, Hutchinson MR, Zhang Y, Hund DK, Maier SF, Rice KC, et al. Glucuronic acid and the ethanol metabolite ethyl-glucuronide cause toll-like receptor 4 activation and enhanced pain. Brain Behav Immun. maio de 2013;30:24–32.

9. Verster JC. The alcohol hangover--a puzzling phenomenon. Alcohol Alcohol. janeiro de ;43(2):124–6.

10. Seth D, Haber PS, Syn W-K, Diehl AM, Day CP. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. J Gastroenterol Hepatol. julho de 2011;26(7):1089–105.

11. Wang F, Li Y, Zhang Y-J, Zhou Y, Li S, Li H-B. Natural Products for the Prevention and Treatment of Hangover and Alcohol Use Disorder. Molecules. janeiro de 2016;21(1).

12. Shen Y, Lindemeyer AK, Gonzalez C, Shao XM, Spigelman I, Olsen RW, et al. Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication. J Neurosci. 4 de janeiro de 2012;32(1):390–401.

13. Da Silva AL, Ruginsk SG, et al., Alcohol Alcohol. 2013 Jul-Aug;48(4):495-504.

14. Crestani CC, Lopes da Silva A, Toxicol Appl Pharmacol. 2014 Oct 15;280(2):245-55.

15. Kaivola S et al., Cephalgia 1983.

16. Alceu Afonso Jordão Júnior, Paula Garcia Chiarello, Mônica S Merirelles Bernardes e Helia Vannucchi. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutationa reduzida e da vitamina E. Medicina, Ribeirão Preto, 31: 434-449, 1998.

17 . Bertolini A et al. CNS Drug Reviews, Vol. 12, No. 3–4, 2006.

* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

** Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP-USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.

1. Trajetória da dor pós operatória em crianças.

Como o cuidado com a família pode levar à melhor recuperação da criança

Os processos cirúrgicos, em sua grande maioria, levam à uma reação dolorosa logo após a cirurgia. Entretanto, os processos cirúrgicos mais dolorosos – tanto o pré quanto o pós-operatório – são as cirurgias ortopédicas. O estudo deste alerta mostra como crianças reagem a essas cirurgias, principalmente as realizadas no externo e na coluna vertebral. Tanto as crianças quanto seus pais foram avaliados física e psicologicamente por 12 meses após as cirurgias, visto que estudos prévios já haviam demonstrado que a catastrofização (comportamento que superestima as consequências negativas de ações ou situações, pensamento em forma de catástrofe) dos pais leva a uma piora na recuperação dos filhos.

Os resultados deste estudo demonstrou a presença de dois grupos: o de recuperação tardia e o de recuperação rápida.

Os pacientes da recuperação tardia não seguiram o padrão de dor que se dá após os dias e meses da cirurgia; Nestes pacientes, a dor aumentou após os quatro meses, acompanhada de menor qualidade de vida, menos continuidade nas tarefas cotidianas e seus pais tinham problemas de catastrofização. Visto que este comportamento dos pais é prejudicial – de forma direta- à qualidade de vida relacionada à saúde, os pesquisadores entenderam como um agravante este na situação pós-cirúrgica dos filhos.

Para evitar este tipo de situação é necessário um acompanhamento psicológico nos hospitais, incluindo no nosso SUS (Sistema Único de Saúde). Este acompanhamento deve ser integral, oferecendo suporte psicológico às crianças e aos pais, que também se desgastam muito com o processo da cirurgia. É um fato a importância de uma preparação completa para lidar com as dificuldades provindas da recuperação pós-cirúrgica e esta preparação deve ser feita por um profissional da saúde que observa o paciente e sua família diariamente e acompanha o seu quadro.

Mirelle Falcão Barreto

Referência: Jennifer A. Rabbitts, Chuan Zhou, Cornelius B. Groenewald,Lindsay Durkin, Tonya M. Palermo. Trajectories of postsurgical pain in children: risk factors and impact of late pain recovery on long-term health outcomes after major surgery. Pain. 2015; 156(11):2383-9.

Alerta submetido em 28/11/2015 e aceito em 01/12/2015.

2. Interação de laser com neurônios.

Óptica de tecidos e fotoneuromodulação da dor

A utilização de Terapia com Laser de Baixa Intensidade (TLBI) é uma importante alternativa às drogas analgésicas e tem sido amplamente estudada; porém, ainda há muito para pesquisar, desenvolver e criar.

Dentre os objetivos dessa pesquisa, os autores buscaram avaliar a alteração no limiar de dor obtida com TLBI transcraniana em camundongos e avaliar a generalidade da ação desta terapia na redução da dor.

Para avaliar a fotoneuromodulação da dor foi utilizado um laser de diodo de 810 nm; a ponta da fibra óptica foi colocada em contato com a pele do animal e posicionada perpendicularmente sobre o crânio. Os grupos foram separados de acordo com a intensidade de luz que cada animal recebeu. Os animais tratados com iluminação transcraniana por 24 segundos foram denominados como grupo tratado com laser #1 (GL24); os animais tratados com iluminação transcraniana durante 120 segundos foram denominados como grupo tratado com laser #2 (GL120) e os que não receberam iluminação fizeram parte do grupo controle (GC). Cada grupo foi composto por 15 animais, subdivididos de forma que 5 animais foram usados para

quantificar o limiar de dor; 5 para os testes de nocicepção; e 5 para os ensaios bioquímicos e histoquímicos.

Os resultados demonstram a relevância e a eficácia da fotoneuromodulação proveniente de iluminação transcraniana com laser para suprimir a nocicepção em camundongos. Além de mostrar que a fotoneuroinibição da dor é um processo temporário e reversível, com pico entre 2-3 horas, e que cessa 24 horas depois da iluminação transcraniana. A fotoneuromodulação nos próximos anos poderá ser estudada e desenvolvida como uma modalidade complementar para tratar diversos tipos de dores em humanos e animais.

Amanda de Araújo Fonseca

Referência: Sousa, Marcelo Victor Pires. Interação de laser com neurônios: óptica de tecidos e fotoneuromodulação da dor. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2014.

Alerta submetido em 29/01/2016 e aceito em 02/02/2016.

3. Construir, testar e validar um conjunto de filamentos de von Frey caseiros.

Uma alternativa precisa para a avaliação da nocicepção

Os monofilametos von Frey são ferramentas fundamentais para a avaliação da dor tanto em animais quanto em humanos e é vendido comercialmente por cerca de 500 dólares. Neste trabalho, o grupo de pesquisa demostrou como ele pode ser feito artesanalmente por menos de 5 dólares. Os monofilamentos artesanais foram feitos com linha de nylon cortada em diferentes comprimentos e os suportes com palitos de picolé. Alguns deles tinham duas ou três linhas de nylon coladas para aumentar a intensidade da

pressão. Cinco ratos foram testados com os monofilamentos von Frey e outros cinco com os monofilamentos artesanais. Ambos foram pressionados contra a pele de pata traseira dos ratos e pressão foi mantida durante cerca de 3 segundos até que os monofilamentos dobrassem ligeiramente. Os resultados sugerem que não há diferença estatística entre os testes realizados com os dois monofilamentos, demonstrando, portanto, a precisão e eficácia de ambos. Desta forma, na falta de recursos financeiros, apenas com linha de nylon e palitos de picolé é possível fazer um von Frey caseiro!

Amanda de Araújo Fonseca

Referência: de Sousa MV, Ferraresi C, de Magalhães AC, Yoshimura EM, Hamblin MR. Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. J Neurosci Methods. 2014; 232:1-5.

Alerta submetido em 29/01/2016 e aceito em 02/02/2016.

4. Ano mundial contra a dor nas articulações.

Oficialmente lançado em 11 de janeiro de 2016 pela IASP

Anualmente, a IASP – *International Association for the Study of Pain* (USA) elege um tema para incentivar e promover o desenvolvimento de estudos e novas terapias para o tratamento de diferentes tipos de dor. Em 2016, o foco da Associação americana são as dores articulares, que afetam milhões de pessoas em consequência de uma variedade de doenças, especialmente as reumatológicas. As dores reumatológicas são de extrema relevância, visto que estas doenças e suas comorbidades tendem a aumentar com o aumento do envelhecimento populacional, o estilo de vida sedentário e a obesidade.

A campanha de sensibilização pública centra-se na educação para os profissionais de saúde. O objetivo é chamar a atenção dos estudiosos no assunto e também de órgãos governamentais para a necessidade de políticas de combate e esclarecimento sobre estes tipos de dores.

As dores articulares podem ser originadas das mais diversas doenças ou de traumas mecânicos, sendo que são reconhecidas mais de 100 doenças reumáticas. Estas doenças são caracterizadas pela dor e comprometimento físico progressivo de articulações e tecidos moles que as rodeiam. O comprometimento físico atinge funções

musculoesqueléticas básicas como locomover-se, afetando por sua vez, atividades diárias básicas como comer, vestir-se e sair de casa. Em decorrência do comprometimento físico surge, então, o comprometimento social e o indivíduo com alguma doença reumática encontra dificuldades em interagir com outras pessoas. Desta forma, as doenças reumáticas atingem não só os portadores, mas também suas famílias e a sociedade em geral, no âmbito econômico e social, devido às limitações que a doença impõe. Desta forma, a escolha do tema da campanha deste ano da IASP foi mais do que significativa.

Cássia Regina da Silva

Referência: International Association for the Study of Pain [Internet] USA; [atualizado em 2016, citado em 2/19/2016]. Disponível em: 2016 Global Year Against Pain in the Joints http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/JointPain

Alerta submetido em 09/02/2016 e aceito em 16/02/2016.

5. Febre Chikungunya e dor...

Possível fardo de longa duração de uma doença aguda

Preterida em função das consequências do Zika vírus (casos de microcefalia e síndrome de *Guillan-Barré*), a febre Chikungunya tem relatos de dores quase insuportáveis. A febre Chikungunya geralmente começa 2 a 4 dias após a infecção pelo vírus, provoca calafrios e agitação do corpo e é acompanhada de dor e inchaço nas articulações. A dor articular é a característica mais distintiva da Chikungunya; geralmente é paralisante devido a grande intensidade da dor. As principais áreas afetadas são as articulações dos dedos, que ficam inchados e doloridos. Outras áreas afetadas incluem pulso, cotovelos e quadris. Na verdade, é comum para o paciente sentir dor em todo o corpo. Em muitos pacientes, o movimento é severamente restrito devido à dor e inchaço nas articulações. Em crianças, a dor articular é geralmente de natureza leve; no entanto outras

complicações, como vômitos, convulsões e dores abdominais são relatadas. Em alguns pacientes, as dores nas articulações podem persistir por longos períodos, de meses a anos. Estas dores articulares crônicas são vistos em cerca de 1 em cada 10 casos de infecção da Chikungunya e podem ser confundidas com artrite reumatóide. Alguns estudos sugerem que o tratamento de dor nas articulações induzida por Chikungunya deve ser diferente do que a da artrite reumatoide.

Na literatura Brasileira ainda não se encontram artigos científicos falando sobre a correlação entre dores causadas por esta epidemia; a grande maioria dos artigos que relacionam esta epidemia e dor são encontrados na África e Ásia. Segundo um estudo publicado na revista *BioMed Central Infectious Diseases* ("A dor crônica associada com a febre Chikungunya: Carga de longa duração de uma doença aguda" Título original em inglês), as consequências relacionadas com o quadro de dores nas articulações ainda prevalece por longo período após a resolução da doença aguda. Além disso, a resiliência de muitos pacientes ao efeito de analgésicos sugere um componente neuropático, além do nociceptivo. Desta forma, mais estudos são necessários para avaliar a prevalência desta possível dor persistente na população em geral afetada para determinar a carga real da doença. Até que isto ocorra, a única certeza que temos é: elimine os focos do mosquito da sua região! Se o mosquito *Aedes aegypti* pode matar, devemos combatê-lo fazendo o que está ao nosso alcance!

Jozi Godoy Figueiredo

Referência: de Andrade DC1, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. BMC Infect Dis. 2010; 10:31.

Alerta submetido em 02/02/2016 e aceito em 02/02/2016.

6. Contribuição de piezo2 à dor endotélio-dependente.

Piezo2 e a perspectiva de possíveis tratamentos pré-clínicos de dores vasculares e de neuropatias causada por oxaliplatina

O presente estudo fornece evidências de que canais iônicos ativados por estímulo mecânico, os Piezo2, podem contribuir no aumento induzido por estímulo mecânico da hiperalgesia induzida pelos mediadores pró-nociceptivos e vasoativos, endotelina-1 e epinefrina. Além disso, uma vez que síndromes de dor neuropática afetam a função vascular e que o endotélio vascular desempenha uma função em mecanismos de dor periféricos, o papel do endotélio vascular e do piezo2 foram avaliados em um modelo de neuropatia periférica dolorosa produzida por oxaliplatina.

Foram usados ratos machos e o teste de reflexo de flexão nociceptiva foi quantificado com um analgesímetro. As medições deste teste foram realizadas antes da injeção intradérmica de endotelina-1 e a partir dos 15 minutos (15-20-25-30 min) após a administração do mediador. Além da endotelina-1, foi utilizado oxaliplatina para induzir neuropatia dolorosa periférica e octoxinol-9 para avaliar a contribuição do endotélio para mecanismos nociceptivos.

Uma técnica de terapia gênica, a administração de oligodeoxinucleotideos anti-senso (ODN-AS), utilizada para inibir a tradução de uma proteína-alvo que esteja ligada a uma determinada doença, através da administração de uma sequência de DNA que se liga ao RNAm do gene–alvo, desativando-o, foi utilizada. Uma mistura de ODN-AS para o RNAm do Peizo2 foi utilizada para diminuir a expressão deste canal, a fim de demonstrar seu papel funcional em neurônios sensoriais. Análises utilizando PCR em extratos de RNA de células endoteliais da aorta de ratos foram feitas para confirmar a presença de piezo2 em células endoteliais.

Na avaliação da contribuição do piezo2 na hiperalgesia dependente de estímulo foi injetada uma mistura de ODN-AS no local do teste nociceptivo e 6 horas mais tarde foi administrado por via intradérmica no dorso da pata traseira do animal endotelina-1. Os resultados do teste de reflexo de flexão evidenciaram que foi praticamente eliminada a diminuição sequencial no limiar nociceptivo por cada estímulo mecânico subsequente, apoiando o papel do Piezo2 como transdutor mecânico na hiperalgesia dependente de endotelina-1. Para comprovar que Piezo2 tem função na hiperalgesia periférica sem interferência de neurônios do gânglio da raiz dorsal, foi administrada a mistura de ODN-AS por via intratecal e verificou-se que não houve diminuição da hiperalgesia dependente de estímulos, sugerindo que o ODN-AS administrado perifericamente tem a capacidade de atenuar a hiperalgesia, mas não por ação sobre nociceptores aferentes primários, mas sim por sua ação sobre piezo2 presente nas células endoteliais.

No que se refere ao papel do endotélio vascular na neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, testou-se o efeito do ODN-AS e do octoxinol-9. Este último, em experimentos prévios, foi capaz de diminuir a função das células endoteliais. A injeção intravenosa de oxaliplatina

induziu hiperalgesia mecânica que foi inibida por injeção pela mesma via de octoxinol-9. Para avaliar se a hiperalgesia dependente de estímulo contribui para a hiperalgesia mecânica induzida pela oxaliplatina, foi administrado ODN-AS no local do teste nociceptive e observou-se que a hiperalgesia mecânica provocada pela oxaliplatina foi fortemente atenuada, corroborando a sugestão de que o canal piezo2 em células endoteliais possui um papel nesta forma de dor neuropática.

Este estudo demonstrou que a administração de ODN-AS para o canal Piezo2 é capaz de atenuar a hiperalgesia mecânica vascular dependente de estímulos pró-nociceptivos e vasoativos, indicando que o canal Piezo2 pode funcionar como um mecanotransdutor na célula endotelial. Tais dados sugerem que antagonistas do canal Piezo2 poderiam ser eficazes no tratamento de síndromes de dor com envolvimento de células endoteliais.

Thatiane Sandielen Lima Soares

Referêcia: Ferrari LF, Bogen O, Green P, Levine JD. Contribution of Piezo2 to endothelium-dependent pain. Mol Pain. 2015;11:65.

Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 02/02/2016.

7. Ausência do canal de sódio Nav1.7 e a insensibilidade a dor.

Contribuição dos opioides endógenos

Nos últimos anos o canal Nav1.7, um subtipo de canal de sódio voltagem-dependente e sensível à tetrodotoxina (TTX), vem ganhando destaque no mundo científico e estudos demonstrando sua participação na dor são cada vez mais constantes. O Nav1.7 é expresso em neurônios nociceptivos e possui um importante papel na regulação da excitabilidade neuronial. A ausência de expressão deste canal em algumas pessoas leva a uma doença genética congênita que torna estes indivíduos insensíveis à dor; o que, por incrível que pareça, não é uma vantagem, já que muitos pacientes acabam se machucando gravemente sem sentir nenhum sinal de dor. No final do ano passado mais um artigo cientifico foi publicado e vem a contribuir para nossa melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na insensibilidade à dor e o papel do Nav1.7. O grupo liderado pelo pesquisador John Wood, do University College London, demonstrou que a mutação no gene SCN9A (gene que codifica o canal Nav1.7) tanto em humanos como em camundongos altera a expressão de outros genes. Os autores observaram uma supra-regulação na expressão do RNAm da PENK, precursor da encefalina, bem como da proteína met-encefalina, em neurônios sensoriais. Além disso, a administração do antagonista não-seletivo de

receptores opioides naloxona reduziu a analgesia mecânica e térmica em camundongos com mutações no canal Nav1.7, sugerindo uma participação dos opioides endógenos na modulação da insensibilidade à dor decorrente da mutação no gene SCN9A. O mesmo efeito foi confirmado em estudos eletrofisiológicos em neurônios periféricos de camundongos. Corroborando com os dados em animais, a administração de naloxona em paciente com mutação do Nav1.7 reverteu drasticamente a analgesia neste paciente. Antes o paciente era completamente insensível ao estimulo nocivo térmico e após a injeção de naloxona o mesmo foi capaz de sentir e detectar um único estímulo nocivo térmico, sendo que sua capacidade em detectar este estímulo aumentou de 0 a 80%. O paciente relatou dores em uma perna que já tinha sofrido varias faturas. Assim, com base nas observações presentes nesse estudo, sugere-se que o uso de bloqueadores seletivos de Nav1.7 em associação com opioides já disponíveis no mercado é útil para o tratamento da dor crônica.

Larissa Garcia Pinto

Referência: Minett MS, Pereira V, Sikandar S, Matsuyama A, Lolignier S, Kanellopoulos AH, Mancini F, Iannetti GD, Bogdanov YD, Santana-Varela S, Millet Q, Baskozos G, MacAllister R, Cox JJ, Zhao J, Wood JN. Endogenous opioids contribute to insensitivity to pain in humans and mice lacking sodium channel Nav1.7. Nat Commun. 2015; 6:8967.

Alerta submetido em 08/12/2015 e aceito em 02/02/2016.

8. Alterações epigenéticas e dor crônica.

Metilações no DNA no córtex pré-frontal e células T podem não apenas diagnosticar e predizer o desenvolvimento da dor crônica

Há tempos buscamos entender os mecanismos que levam à cronificação da dor, ou seja, à persistência do quadro doloroso mesmo depois de resolvida a lesão inicial. Dentre as hipóteses mais aceitas está a interação neuro-imune-glial, em que estes três sistemas interagem, levando a uma hipersensibilização neuronial. Além disso, acontecem alterações na expressão de receptores e canais iônicos ao longo da via de transmissão do impulso nervoso, como no nervo periférico, gânglio da raiz dorsal e medula espinal. Não apenas em nível periférico ou espinal, mas também cerebral, essas mudanças acontecem, levando não somente à sensibilização da via, mas também ao surgimento de co-morbidades psicológicas que seguem a dor crônica, como ansiedade e depressão. Nesse contexto, o córtex pré-frontal (CPF) é uma estrutura crucial.

Recentemente, tem sido investigada também a hipótese de que alterações epigenéticas possam participar das alterações celulares que levam à cronificação da dor. Já sabemos, por exemplo, que modelos experimentais de dor nas costas induzem a metilação do DNA, inclusive no CPF e

amigdala, favorecendo o estresse e a memória negativos associados à dor intensa e persistente.

Um trabalho publicado neste mês de fevereiro reforça o papel da metilação do DNA, um mecanismos associado à repressão da expressão gênica, na dor crônica. Usando o modelo experimental de neuropatia periférica SNI, os autores mostraram que 9 meses após a lesão do nervo há alteração nos níveis de metilação do DNA em milhares de promotores no CPF e qu surpreendentemente, estão diretamente relacionados à intensidade da dor. Não apenas isso, mas essas alterações estão também diretamente relacionadas a alterações observadas em células T circulantes. O trabalho identificou que a avaliação de apenas 11 promotores é capaz de identificar um animal com dor crônica com 80% de precisão, e que dois desses genes são capazes de predizer a intensidade da dor com a certeza de 99%.

A metilação do DNA nesses locais pode inibir ou ativar genes, regulando assim, inúmeros eventos de alteração celular que acontecem durante a dor crônica. Por exemplo, a metilação do DNA pode favorecer a expressão de proteínas inflamatórias, como IL-1β e TNF-α, ou, ainda, inibir a expressão de canais de potássio, relacionados à hiperpolarização celular e inibição da transmissão nervosa. No CPF, a metilação do DNA induz a expressão de genes relacionados à morte e estresse celulares, estresse emocional, ansiedade, depressão, déficits cognitivos e dependência. Relacionados à intensidade da dor, estão alterações em promotores de proteínas que envolvem a sinalização de NFkB e neurotransmissão opioidérgica, glutamatérgica e dopaminérgica. Em células T, podem-se encontrar alterações epigenéticas nos promotores de proteínas inflamatórias e de morte celular diretamente relacionadas à intensidade da dor. Cerca de 72% dos

promotores metilados em células T estão igualmente metilados no CPF, revelando uma interação direta e importante entre ambos, principalmente em promotores de proteínas MAPK e de canais de cálcio.

Este artigo reforça a interação neuroimune na dor crônica, inclusive em estruturas cerebrais, além de propor biomarcadores não apenas para o surgimento da dor, mas também para sua intensidade e co-morbidades, permitindo estudos que levem à identificação dessas alterações antes que a dor se instale. É uma proposta bastante ousada, mas que nos dá um caminho a mais para tentar impedir que as alterações celulares aconteçam e resultem em dor crônica.

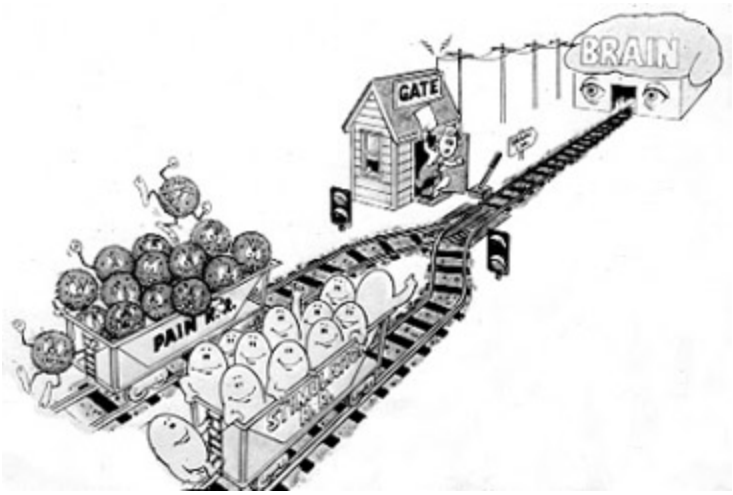
Andreza Urba de Quadros

Referência: Renaud Massart, Sergiy Dymo, Magali Millecamps, Matthew Suderman, Stephanie Gregoire, Kevin Koenigs, Sebastian Alvarado, Maral Tajerian, Laura S. Stone & Moshe Szyf. Overlapping signatures of chronic pain in the DNA methylation landscape of prefrontal cortex and peripheral T cells. Sci Rep. 2016;6:19615.

Alerta submetido em 02/02/2016 e aceito em 02/02/2016.

9. A famosa teoria do portão revisada.

A realidade não parece ser tão fiel a essa teoria



Em 1965, a teoria do portão proposta por Melzack e Wall, postulava que estímulos dolorosos provenientes das fibras normalmente condutoras desses estímulos, as fibras C (amielinizadas) ou Aδ (finamente mielinizadas), sofrem modulação negativa no corno dorsal da medula espinhal, contando com a participação de interneurônios inibitórios para controlar a transmissão do estímulo. Assim, os estímulos nociceptivos podem ser ou não compreendidos como dolorosos. Entretanto, no trabalho deste alerta, Francisco Javier Ropero Peláez e Shirley Taniguchi, pesquisadores do Centro de Matemática, Computação e Cognição da Universidade Federal do ABC e do Hospital Albert Einstein, respectivamente, revisitaram a teoria do

portão e propuseram dois mecanismos de regulação neuronial: originados da plasticidade sináptica dos receptores de glutamato NMDA e da plasticidade intrínseca.

Na teoria original, Mezack e Wall afirmavam que os neurônios nociceptivos provocam efeitos opostos, inibindo um neurônio e ativando o outro, com intensidade não variável de um neurônio para outro; ainda, que a sensibilidade dos neurônios não se alterava. Por outro lado, propuseram que os estímulos nociceptivos apenas ativam os neurônios e que a intensidade do estímulo pode sofrer alteração ao chegar a outro neurônio, bem como a sensibilidade neuronial pode também ser alterada. Na revisão desta teoria, os pesquisadores desenvolveram um modelo neurocomputacional. Entre outras hipóteses, esses pesquisadores apontaram que a sensação de dor ao tato é possivelmente devida a uma redução/perda do revestimento dos neurônios condutores desse estímulo, fazendo com que os sinais sejam processados mais lentamente, além do interneurônio poder perder seu poder de seletividade.

Rafael Poloni

Referência: Peláez, FJR, Taniguchi, S. The Gate Theory of pain revisited: Modeling different pain conditions with a parsimonious neurocomputational model. Neural Plasticity. v. 752807, p. 1. 2015.

Alerta submetido em 31/01/2016 e aceito em 02/02/16.

10. Regulação positiva de receptores TRPA1 e TRPV1 no endométrio de ratas dependente de estrogênio.

A dependência da expressão de mediadores inflamatórios

Receptores de potencial transitório com domínios Anquirina 1 (TRPA1) e Vaniloide 1 (TRPV1) são canais catiônicos não seletivos, predominantemente localizados em neurônios peptidérgicos sensitivos, ativados por estímulos inflamatórios e, portanto, participam em processos de inflamação e dor. TRPA1 é ativado por estímulos químicos, baixas temperaturas (<17ºC) e ligantes endógenos,

enquanto TRPV1 é ativado por calor extremo (>43ºC), acidose (pH<5,5), bradicinina, entre outros. Apesar de terem sido identificados no endométrio humano, sua regulação e função neste tecido são desconhecidas. A quantificação nos níveis de expressão destes TRPs dependente de estrogênios e progesterona em endométrio de ratas foi avaliada em comparação com o fator inibidor da migração de macrófagos (MIF), uma citocina inflamatória regulada por estrogênios que participa em respostas imunes e dor. O MIF encontra-se constitutivamente expresso em macrófagos e células T, neurônios, células do endotélio vascular e células do músculo liso, sendo um biomarcador da endometriose. Este estudo apresenta a primeira evidência de que 1) receptores TRPA1 e TRPV1 estão expressos no endométrio de ratas, 2) Estas expressões estão reguladas por estrogênio e, possivelmente, correlacionadas com o fator MIF na regulação do ciclo hormonal, 3) O MIF aumenta significativamente a expressão de TRPA1 e TRPV1, 4) A ação crônica de estrogênios aumenta a ativação de TRPA1 e TRPV1, resultando na indução de expressão de mediadores inflamatórios iNOS e IL-1β, os quais estão envolvidos na homeostase do endométrio.

Erika Ivanna Araya Pallarés

Referência: Pohóczky K, Kun J, Szalontai B, Szőke É, Sághy É, Payrits M, Kajtár B, Kovács K, Környei JL, Garai J, Garami A, Perkecz A, Czeglédi L, Helyes Z. Estrogen-dependent up-regulation of TRPA1 and TRPV1 receptor proteins in the rat endometrium. J Mol Endocrinol. 2016, 56(2):135-49.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo